

Zasady postępowania diagnostyczno- -terapeutycznego u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) w 2010 roku

Recommendations for diagnostics and therapy of gastrointestinal
stromal tumors (GIST) in 2010



prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski¹

*Jan Kulig², Maciej Krzakowski³, Czesław Osuch²,
Janusz A. Siedlecki⁴, Anna Nasierowska-Guttmejer⁵,
Jacek Sygut⁶, Janusz Limon⁷, Arkadiusz Jeziorski⁸,
Urszula Grzesiakowska⁹, Konrad Ptaszyński¹⁰,
Janusz Słuszniaik¹¹, Wojciech Polkowski¹²,
Elżbieta Starosławska¹³, Marcin Polkowski¹⁴,
Marek Bębenek¹⁵, Maciej Matłok¹⁶,
Katarzyna Urbańczyk¹⁷, Włodzimierz Olszewski¹⁰,
Stanisław Głuszek¹⁸, Zbigniew I. Nowecki¹⁹*

¹Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków,
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

²I Katedra Chirurgii Ogólnej i Klinika Chirurgii Gastroenterologicznej,
Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

³Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej,
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁴Zakład Biologii Molekularnej,
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

⁵Zakład Patologii, Szpital MSWiA w Warszawie

⁶Zakład Patologii, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

⁷Katedra i Zakład Biologii i Genetyki, Gdański Uniwersytet Medyczny

⁸Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁹Zakład Radiodiagnostyki, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

¹⁰Zakład Patologii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

¹¹Dział Chirurgii Onkologicznej, Świętokrzyskie Centrum Onkologii w Kielcach

¹²Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

¹³Centrum Onkologii Ziemi Lubelskiej

¹⁴Klinika Gastroenterologii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

¹⁵Klinika Chirurgii Onkologicznej, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

¹⁶II Katedra Chirurgii Ogólnej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

¹⁷Katedra Patomorfologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego

¹⁸Kliniczny Oddział Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Endokrynologicznej WSzZ, WNoZ,
Uniwersytet im. Jana Kochanowskiego w Kielcach

¹⁹Klinika Nowotworów Układu Pokarmowego,
Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Warszawie

STRESZCZENIE

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors*, GIST) są najczęstszymi nowotworami pochodzenia mezenchymalnego w obrębie przewodu pokarmowego. Nowotwory te, dzięki postępom w diagnostyce patologiczno-molekularnej, powszechnie rozpoznawane są dopiero od kilku lat. W pracy przedstawiono zalecenia dotyczące diagnostyki i terapii tych nowotworów opracowane na podstawie danych naukowych oraz doświadczenia ekspertów, które są powszechnie akceptowane i warte rekomendacji. Nadekspresja błonowego receptora KIT, będąca następstwem mutacji protoonkogenu KIT, jest wysoce specyficzna dla GIST i możliwa do wykrycia metodami immunohistochemicznymi (CD117) w preparatach histopatologicznych z guza, stanowi najważniejsze kryterium w jego diagnostyce mikroskopowej i wskazaniach do leczenia drobnocząsteczkowymi inhibitorami kinaz tyrozynowych. W każdym przypadku zalecane jest przesłanie materiału do badań molekularnych (w celu analizy mutacji genów KIT i PDGFRA).

Radykalne leczenie operacyjne jest nadal najskuteczniejszą metodą leczenia pierwotnych GIST, jednakże nowotwór ten cechuje duży potencjał nawrotowości. W przypadkach zmian nieoperacyjnych/rozsianych leczeniem z wyboru jest zastosowanie inhibitora kinaz tyrozynowych – imatynibu, leku, który stanowi pierwsze efektywne leczenie systemowe w zaawansowanym GIST CD117(+). Zalecana dawka początkowa powinna wynosić 400 mg raz dziennie (800 mg dziennie w przypadku mutacji w eksonie 9. KIT). Monitorowanie leczenia musi opierać się na powtarzonym badaniu za pomocą tomografii komputerowej jamy brzusznej z uwzględnieniem zmian wielkości i gęstości. W przypadku progresji zaleca się zwiększenie dawki imatynibu do 800 mg na dobę, a w przypadku braku skuteczności zastosowanie sunitynibu w dawce początkowej 50 mg dziennie. Obecnie trwają badania kliniczne nad ustaleniem roli leczenia chirurgicznego w skojarzeniu z imatynibem oraz skuteczności innych leków celowanych molekularnie w przypadku występowania oporności w czasie leczenia imatynibem. Dostępne dane odnośnie do leczenia uzupełniającego wskazują na poprawę przeżycia wolnego od nawrotu, zwłaszcza w grupie chorych o istotnym ryzyku nawrotu choroby. Przedstawione zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego powinny być praktycznie wprowadzane przez lekarzy zajmujących się chorymi na GIST w Polsce. Zaleca się rejestrowanie przypadków chorych na GIST w ramach narodowego Rejestru Klinicznego (<http://gist.coi.waw.pl>) oraz standardowe leczenie chorych w wielodyscyplinarnych zespołach mających doświadczenie w terapii GIST i włączanie nowych przypadków do prospektywnych badań klinicznych.

SŁOWA KLUCZOWE: nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego, CD117, diagnostyka molekularna, imatynib, sunitynib

ABSTRACT

Gastrointestinal stromal tumors (GIST) are the most common mesenchymal tumors of gastrointestinal tract. Advances in the understanding of the molecular mechanisms of GIST pathogenesis have resulted for last years in the emerging of GIST as a distinct sarcoma entity. The paper describes guidelines for diagnostics and therapy of these tumors based on scientific basis and experts' experience, which are commonly accepted and worth to recommend. Overexpression of KIT receptor, as a consequence of mutation of protooncogene KIT, is highly specific for GIST and enable for detection by immunohistochemistry staining (CD117) in tumor specimens. It is the most important criterion in microscopic diagnostics and indications for treatment with small-molecule tyrosine kinases inhibitors. Sending material for molecular analysis is strongly recommended (for KIT and PDGFRA genotyping). Radical surgery is still the mainstay treatment for primary, localized, resectable GISTs, although high percentages of the patients after potentially curative operations develop recurrent or metastatic disease. In inoperable/metastatic lesions the treatment of choice is tyrosine kinase inhibitor – imatinib mesylate – the first effective systemic therapy in advanced CD117(+) GIST. Recommended initial dose should be 400 mg daily (800 mg for exon 9 KIT mutants). Monitoring of the therapy should be based on serial computed tomography imaging of abdominal cavity with the assessment of changes of tumor size and density. In case of disease progression the increase of imatinib dose to 800 mg daily is recommended and if further progression exists – sunitinib in the initial dose 50 mg daily should be introduced. Clinical trials evaluating the role of surgery in combination of imatinib and the efficacy of other molecular targeted drugs in resistant cases are ongoing. Existing data indicate beneficial role of adjuvant imatinib therapy in terms of relapse-free survival, especially in group of patients with significant risk of relapse. Presented recommendations for diagnostics and therapy of GIST should be practically implemented by physicians involved in management of GIST patients in Poland. The including GIST cases in national Clinical Registry (<http://gist.coi.waw.pl>) and standard treatment of patients in multidisciplinary team with expertise in GIST therapy, as well as enrollment of new cases to prospective clinical trials, are recommended.

KEY WORDS: gastrointestinal stromal tumor, CD117, molecular diagnostics, imatynib, sunitinib